

Title	前立腺癌に対するPeplomycinの臨床効果
Author(s)	久住, 治男; 黒田, 恭一; 塚原, 健治; 宮崎, 公臣; 打林, 忠雄; 小坂, 哲志; 田谷, 正; 亀田, 健一
Citation	泌尿器科紀要 (1981), 27(9): 1125-1132
Issue Date	1981-09
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2433/122958">http://hdl.handle.net/2433/122958</a>
Right	
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

## 前立腺癌に対する Peplomycin の臨床効果

金沢大学医学部泌尿器科学教室（主任：黒田恭一教授）

久 住 治 男  
黒 田 恭 一

藤田病院泌尿器科（医長：藤田幸雄）

塚 原 健 治  
宮 崎 公 臣

舞鶴共済院泌尿器科（医長：小坂哲志）

打 林 忠 雄  
小 坂 哲 志

小松市民病院泌尿器科（医長：亀田健一）

田 谷 正  
亀 田 健 一

## TREATMENT OF PROSTATIC CARCINOMA WITH PEPLOMYCIN

Haruo HISAZUMI, Kyoichi KURODA, Kenji TSUKAHARA\*,  
Kimiomi MIYAZAKI\*, Tadao UCHIBAYASHI\*\*, Satoshi KOSAKA\*\*,  
Tadashi TAYA\*\*\* and Kenichi KAMEDA\*\*\**From the Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University,**\* Fujita Hospital, \*\* Maizuru Kyosai Hospital, \*\*\* Komatsu City Hospital*

Peplomycin, a derivative of bleomycin, was used in the treatment of 8 patients with stage D, 2 patients with stage C and one patient with stage B prostatic carcinoma. Newly-diagnosed 4 patients received peplomycin from the outset and other 7 patients had previously received anti-androgenic therapy for 4 months to 10 years. Based on the results of a response study using acid-phosphatase level, prostatic biopsy, urethrocystography and rectal palpation, there was no objective response in all of 4 patients given a total dose of 100 mg of peplomycin. Objective responses were elicited in 5 of 6 patients given a total dose of 165 to 200 mg of peplomycin. However, the response was gentle and not so beneficial because of anorexia, which was one of the severe adverse reactions caused by peplomycin and more or less correlated to the cause of death in 2 of the 6 patients averaging 78 years of age. To relieve the adverse reaction and enrich the beneficial effect, peplomycin was suggested to use in combination with other anticancer treatments including irradiation, hyperthermia and/or anticancer drugs.

**Key words:** Prostatic cancer, Peplomycin

## は じ め に

前立腺癌に対し広く実施されている抗男性ホルモン療法は、現在ではいくつかの点で反省を促されている。すなわち本症がかなり高齢者に多いことから、あまり抵抗なく除手術や女性ホルモン投与による抗男性ホルモン療法の対象となり、患者の性生活に対してこれを比較的軽視する傾向にあった。また抗男性ホルモン療法の有効例でもホルモン抵抗性を示すものが出現し、未分化な前立腺癌ではホルモン非感受性を示し治療に抵抗すること、さらに長期ホルモン療法による循環器系の副作用の問題も1つの反省材料となっている。すでにこのような臨床像から多剤併用による化学療法の試みがなされているが、まだ確立された化学療法は見出されていない。目下のところ cyclophosphamide, 5-FU, adriamycin<sup>1,2)</sup>, cis-diamminedichloroplatinum (CDDP)<sup>3)</sup> などがある程度単剤でも有効性が認められている。泌尿器科領域において比較的頻用されてきた bleomycin の誘導体である peplomycin は、作用面で bleomycin よりいくつかの優位点を有することが知られている<sup>4)</sup>。特に *in vitro* での制癌効果判定で bleomycin の約2倍の効果を有し、ラット

での投与後体内分布では bleomycin の前立腺分布が認められないのに対し、peplomycin では低値ながら検出されたこと、また肺毒性としての肺線維症が約1/2程度に減少したことなどがあげられる。

筆者は未治療前立腺癌4、すでに抗男性ホルモン療法が長期にわたり施行され、遠隔転移を有するものや、ホルモン療法に抵抗を示すもの7例、合計11例に peplomycin 200 mg の投与を目標としてその有効性を検討したので報告する。

## 対象症例および薬剤投与法

Table 1 に示すごとく、未治療新鮮症例は4例、既治療症例7例で、年齢は症例9を除き、いずれも70歳以上で、平均年齢77.3歳であった。組織学的診断は、症例2の well-differentiated adenocarcinoma を除き、moderately differentiated adenocarcinoma 5例、poorly differentiated adenocarcinoma 5例であった。前立腺癌の staging はすでに骨転移を有する進行性が8例と大多数を占めた。既治療は7例に除手術と女性ホルモン投与が施行され、症例9を除き1年以上10年に及ぶ長期治療例が大多数であった。未治療と既治療例との間で年齢、組織診断、staging などに特に

Table 1. Summary of histological diagnosis, staging and previous therapy

	Case	Age	Histological Diagnosis	Staging	Previous Treatments
Newly-diagnosed patients	1. U.K.	77	Poorly diff. adenocarcinoma	T4N x M I	No
	2. K.T.	78	Well diff. adenocarcinoma	T3N x M O	No
	3. R.H.	83	Poorly diff. adenocarcinoma	T4N x M I	No
	4. K.T.	84	Mod. diff. adenocarcinoma	T4N x M I	No
	5. T.I.	72	Poorly diff. adenocarcinoma	T4N x M I	Antiandrogenic treatment for 10 years
Patients uncontrolled with antiandrogenic therapy	6. Y.Y.	70	Poorly diff. adenocarcinoma	T4N x M I	Antiandrogenic treatment for 2 years
	7. H.S.	83	Mod. diff. adenocarcinoma	T3N x M I	Antiandrogenic treatment for 2 years
	8. Y.K.	79	Mod. diff. adenocarcinoma	T4N x M I	Antiandrogenic treatment for 1.5 years
	9. S.T.	66	Mod. diff. adenocarcinoma	T4N x M I	Antiandrogenic treatment for 4 months
	10. K.S.	77	Mod. diff. adenocarcinoma	T4N x M I	Antiandrogenic treatment for 3.5 years
	11. S.S.	81	Poorly diff. adenocarcinoma	T2N x M O	Antiandrogenic treatment for 4 years

大きい差は認められなかった。

Table 2 に示すごとく未治療例 4 ではいずれも目標とした peplomycin 200 mg の投与が完了したが、既治療症例では症例 5 のみ 200 mg 投与が終了し、症例 6, 7, 8 では副作用のためあって 200 mg に達せず、症例 9, 10, 11 では 100 mg の投与までに止めた。

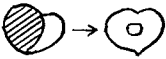
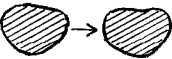


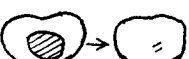


薬剤投与法については、筆者はすでにヒト膀胱癌由来培養細胞に対する bleomycin, peplomycin の殺細胞効果を *in vitro* にて検討し、両剤とも、その survival curve からみると薬剤の高濃度範囲において低感受性部分の存在することを認めている。したがって 1 回投与量を 5 mg とし、週 3 回点滴静注を原則として低

血中濃度、頻回投与方式を選択した。

#### 治療成績

直腸内触診所見および尿道膀胱X線所見：Table 2 に一括したごとく、peplomycin 120 mg 以上投与された 7 症例中 6 例に触診所見の改善が得られた。これに対し 100 mg の投与では 1 例も改善が認められなかった。一方尿道膀胱X線所見との対比では、直腸内触診所見改善例 6 例中 3 例にのみX線所見上の改善が認められた。他の 3 例ではX線所見上改善に乏しかった。以上の成績からみると peplomycin 100 mg 以下の投与量では他覚的改善を得ることは困難と考えられ、少なくとも 120 mg 以上の投与が必要で、200 mg 投与例で 5 例中 4 例に触診所見の改善が得られた

Table 2. Peplomycin responses evaluated by rectal palpation and urethrocytography

Case	Peplomycin	Palpation	Urethrogram
1.	200 mg	<u>improved</u> 	<u>improved</u>
2.	200 mg	not changed 	not improved
3.	200 mg	<u>improved</u> 	not improved
4.	200 mg	<u>improved</u> 	<u>improved</u>
5.	200 mg	<u>improved</u> 	not improved
6.	105 mg	not improved 	not improved
7.	120 mg	<u>improved</u> 	<u>improved</u>
8.	165 mg	<u>improved</u>	not improved
9.	100 mg	not improved	not improved
10.	100 mg	not improved	not improved
11.	100 mg	not improved	not improved

ことは注目すべきと考えられた。Fig. 1 A, B は症例 1 の peplomycin 190 mg 投与前後の尿道膀胱X線像で、投与前の前立腺部尿道の延長と陰影欠損像は投与後改善が認められ、この症例では Ac-P は 32.4 KAU より 2.11 KAU と正常化が認められた。Fig. 2 A, B は症例 4 の peplomycin 120 mg 投与前後の尿道膀胱X線像である。前立腺部尿道の変形、陰影欠損像の改善が認められ、Ac-P は 6.1 KAU より 4.25 KAU とほぼ正常値に下降した症例である。

#### 生化学的検査所見

BUN, Ac-P, Al-P の peplomycin 投与前後の値は Table 3 に一括表示した。BUN は症例 2, 3 が投与前高値を示したが、投与後正常値に低下し、他の症例でも投与前後で有意差は認められなかった。Ac-P は投与前症例 2, 11 を除き他の 9 症例はすべて高値を示したが、そのうち症例 1, 3, 8 が投与後正常値に低下した。投与前後で不変であったのは症例 6, 7, 9 の 3 例で、ある程度低下を示したのは症例 4, 5, 11 の 3 例であった。

投与後も Ac-P の上昇が認められたのは症例 10 のみであった。投与前高値を示した 9 症例中、正常化ある

いは低下を示したものは 5 例、56% であった。Al-P については投与前高値を示したのは症例 3, 6, 10 の 3 例で、これらはいずれも投与後低下を示し、症例 3 は正常値となった。GOT, GPT に関しては投与前後で異常値を示したものは認められなかった。

血液所見に関しては Table 4 に一括した。赤血球数については投与前から減少の認められたのは症例 5, 7, 8, 9, 10, 11 といずれも長期既治療症例で、これらの症例では投与後さらに減少が進行する傾向が認められた。

未治療症例 4 例とも投与前に貧血は認められなかったが、投与後は 4 例とも  $450 \times 10^4/\text{mm}^3$  以下に減少を示した。ヘモグロビンについては長期既治療症例のみ異常低値が認められ、未治療症例ではいずれも正常値内にあったが、一般に低下傾向が認められ、peplomycin 投与による貧血の発生が推定された。一方白血球数については、投与前症例 1, 5, 7, 8 に減少が認められ、投与後正常から低値を示したものは症例 2, 3, 4, 6, 10 の 5 例であった。しかし  $3,000/\text{mm}^3$  以下に減少したものは認められなかった。血小板数についても異常低値を示したものは 1 例も認められず、

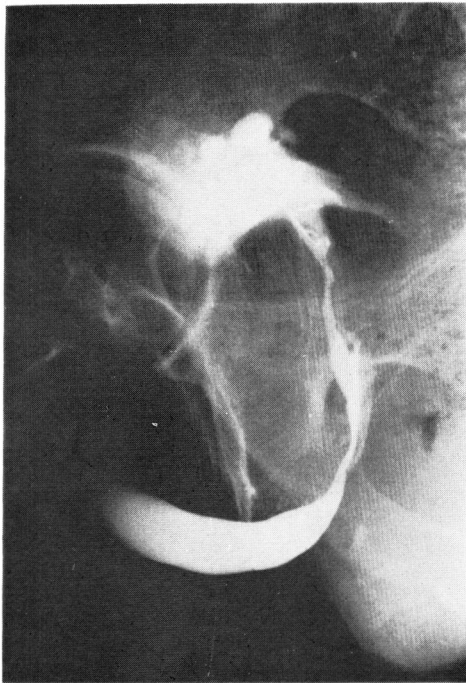


Fig. 1 A. A urethrocytogram of case No. 1 before treatment. Note a marked elongation and deformity of the prostatic urethra.

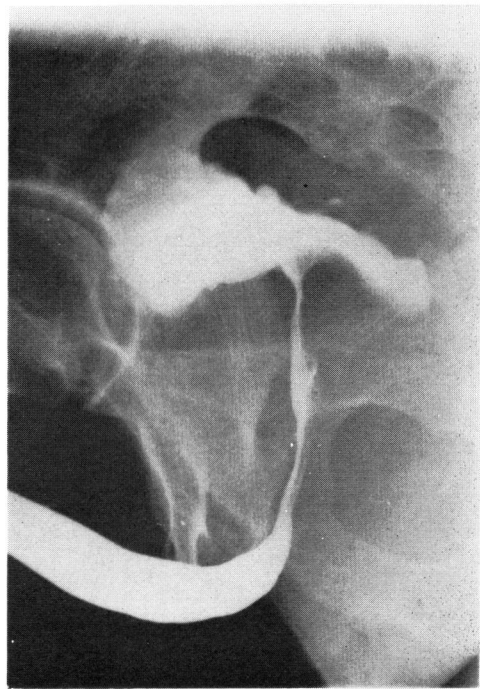


Fig. 1 B. A urethrocytogram of case No. 1 after administration of 190 mg of peplomycin. Note a considerable improvement of the abnormal findings observed before the administration.

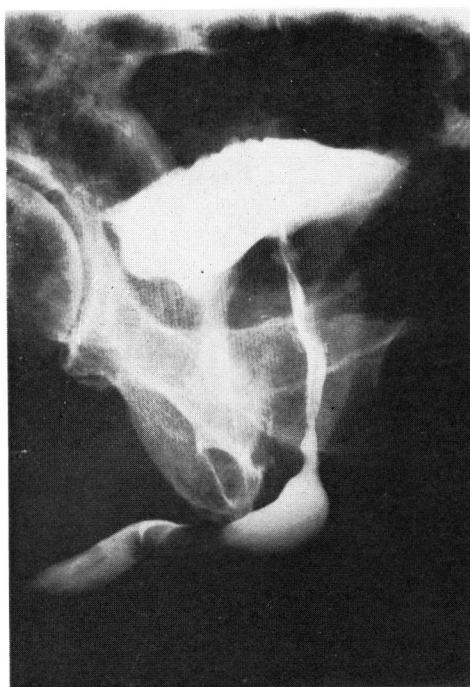


Fig. 2 A. A urethrocytogram of case No. 4—before treatment. Note a narrowing and elongation of the prostatic urethra.



Fig. 2 B. A urethrocytogram of case No. 4 after administration of 120 mg of peplomycin. Note an improvement of the abnormal findings of the prostatic urethra.

Table 3. Laboratory data

Case	BUN (mg/ml)		Ac-P (KAU)		AI-P (KAU)	
	Prior	Posterior	Prior	Posterior	Prior	Posterior
1	16.8	15.2	32.4	2.11**	8.8	12.5
2	22.1	18.5**	2.96	2.5	9.1	8.0**
3	23.5	15.3**	4.5	2.03**	10.8	8.0
4	19.9	15.3	6.1	4.3	8.6	7.4
5	17.1	14.8	15.8	7.5	9.1	8.2
6	16.6	19.3	38.0	36.0	76.7	28.1
7	23.7	23.3	5.0	5.2	9.6	9.1
8	20.0	14.0	8.3	3.5**	6.5	9.2
9	25.1	—	43.5	44.0	2.1	6.5
10	18.6	11.5	54.6	163.0	145.8	102.6
11	12.7	—	2.1	0.6	7.3	8.2

\*\* : normalization

peplomycin 投与による白血球、血小板数の異常低値の発生は経験されなかった。

#### 前立腺針生検所見

11症例のうち7、8を除き9例に peplomycin 投与前、後の前立腺針生検が施行された。特に未治療4例における生検所見は peplomycin の効果を直接観察する点で重要であった。Fig. 3 A, B は Ac-P の正常

化を示した症例1の peplomycin 165 mg 投与前・後の前立腺組織像である。投与前 (Fig. 3 A) では低分化度の adenocarcinoma の cell nests 筋層内に浸潤性に増殖し、投与後 (Fig. 3 B) では核の濃縮や胞体の空胞変性が認められるが、壊死、線維化、扁平上皮化生などの変化は認められず、組織学的に十分な治療効果を示唆する所見は得られなかった。その他の症例

Table 4. Laboratory data

Case	RBC( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )		WBC( $/\text{mm}^3$ )		Platelet( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )		Hb(g/dl)	
	Prior	Posterior	Prior	Posterior	Prior	Posterior	Prior	Posterior
1	530	434*	4,600	5,900	15.9	26.0	17.9	14.2
2	492	421*	7,200	4,600*	26.4	24.7	16.0	13.6
3	460	390*	6,400	5,000*	1.9	32.2	14.2	12.6
4	479	404*	5,600	4,500*	17.1	26.5	15.0	12.8
5	428	438	3,600	10,300	15.7	19.8	13.5	14.9
6	466	236*	8,500	4,700*	16.5	16.2	12.7	6.8*
7	391	359	3,300	3,100	16.2	18.8	11.8	10.4*
8	388	278	4,600	5,300	17.7	22.0	12.3	8.6*
9	325	252	8,200	7,900	36.0	33.5	10.4	8.3
10	182	208	5,700	4,000	18.5	18.8	6.0	6.1
11	352	381	6,900	7,000	19.3	26.3	11.7	11.8

\* : abnormal low level

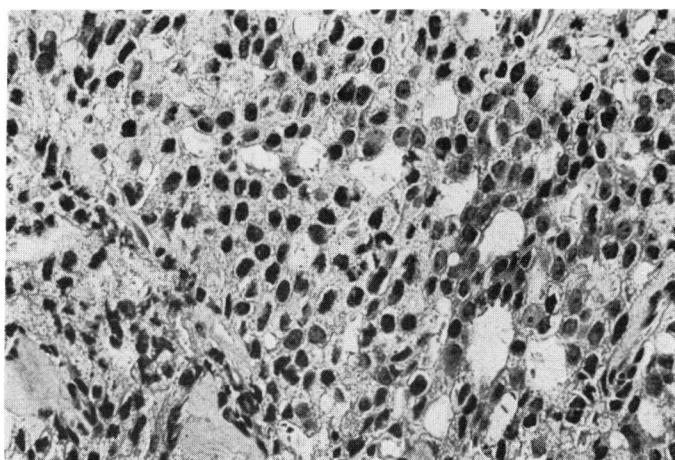
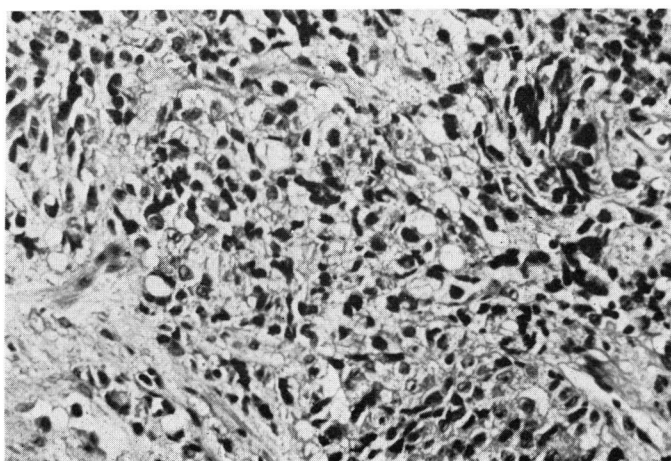
Fig. 3 A. Poorly differentiated adenocarcinoma in the prostate of case No. 1 before treatment. H & E stain, reduced from  $\times 500$ .Fig. 3 B. Note slightly degenerate-appearing cells with pyknosis and cytoplasmic vacuolation after administration of 165 mg of peplomycin. H & E stain, reduced from  $\times 500$ .

Table 5. Adverse reactions and clinical evaluation

Case	Peplomycin	Adverse reactions	Response (Karnofsky)	Remarks
1.	200 mg	Anorexia	O-O	† (anorexia)
2.	200 mg	Anorexia	O-O	† (anorexia)
3.	200 mg	Anorexia Aphtha	O-B	
4.	200 mg	Pigmentation	O-B	
5.	200 mg	No	O-B	
6.	105 mg	Fever	O-O	† (cachexia)
7.	120 mg	Fever Anorexia	O-B	
8.	165 mg	Pigmentation	O-B	
9.	100 mg	No	O-A	† (cachexia)
10.	100 mg	No	O-A	
11.	100 mg	No	O-A	

においても、これ以上の変化は認められず、尿道膀胱X線所見や、Ac-Pの変化に比して軽度と考えられた。

#### 副作用

Table 5のごとく、200 mg 投与を終了した5症例中1例では副作用を認めなかったが、他の3例ではanorexia, 1例に皮膚色素沈着を認めた。このうち症例1, 2ではpeplomycin 投与終了後もanorexiaが持続し、IVHによる栄養補給にもかかわらず、それぞれ約1カ月後に死亡した。200 mg以下の投与例では発熱が2例に認められ、全体としてanorexiaが4例と最も多く、かつ予後の点から注目すべき副作用と考えられた。なお胸部X線写真、肺活量、PO<sub>2</sub>などの肺機能検査と併せて、肺線維症をきたしたものは1例も認められなかった。

#### 治療効果の判定

他覚的所見の評価は主として前立腺触診所見、尿道膀胱X線像、前立腺生検像、酸フォスファターゼ値について行ない、自覚症状は残尿、排尿困難、頻尿などにつき検討した。

効果判定はKarnofskyの分類により表示した。自・他覚的改善の認められないO-Oは2例、O-Aの3例はpeplomycin 100 mg 投与例で、排尿困難、頻尿の点である程度改善を認めた。1-Aの臨床効果を認めたものは200 mg 投与例に1例経験され、他はすべてO-Bで他覚所見の改善の得られたものであった。少なくとも100 mgの投与では副作用は認められないが、他覚的に改善を得ることは困難と考えられ、ある程度の臨床効果を期待するには高齢者をさけて、200 mgの投与は必要と考えられた。

#### 考 察

今回 peplomycin 1回、5 mg、週3回投与法により全量200 mgを目標として、未治療前立腺癌4例、既治療前立腺癌7例、いずれも進行性病変を有するものに治療を行なった。100 mgのpeplomycin 投与では少なくとも他覚的改善を得ることはできず、120 mg以上投与された7症例において、1-A、1例、O-B、5例、O-O、1例の効果判定がなされた。Ac-Pの観点からも165 mg以上200 mgの投与例6例中3例にAc-Pの正常化が得られたことは投与量の面で1つの指標となるものと考えられた。このうちpoorly differentiated adenocarcinomaが2例を占め、化学療法選択上1つの参考所見となるかもしれない。直腸内触診所見はAc-Pの変動と平行する傾向が認められたが、尿道膀胱X線像の変化とは平行関係が不明確であった。直腸内触診所見改善の点からもpeplomycin 100 mg以上を必要とし、臨床的に有意な改善を得るためには200 mgは有意義な投与量と推定された。しかし副作用の点で十分注意すべきで、高齢者ではanorexiaは貧血、全身衰弱に移行し不幸な転帰をとるので、全身状態の十分な観察が一層重要と考えられた。一方肺線維症、肺機能障害の点ではみるべき副作用は経験されなかった。前立腺癌に対するpeplomycin治療は、本邦では山中ら<sup>5)</sup>は1回10または20 mg、週3回、全量200 mgとして前立腺癌7例（未治療症例5例、再燃症例2例）に投与し、その治療効果を報告した。未治療症例全例にpeplomycin 投与終了後に直腸内診所見の改善がみられ、生検像において癌細胞にある程度の変性所見を認めたと報告している。副作用には全例皮膚色素沈着、一過性発熱を認めているが、ano



rexiaの経験は記載されていない。彼らの症例は59~71歳、平均65.4歳で、筆者の66~84歳、平均77.3歳に比しかなり若いことが副作用の面でも差が生じたものと考えられた。なお彼らは合成エストロゲン大量投与療法とこの制癌効果を比較し、peplomycinのそれは不十分なものとして述べている。筆者の成績も peplomycin 単独治療の効果には多くを期待できず、放射線療法、温熱療法、あるいは他の抗癌剤との併用から今後検討すべきものと考えられた。なお黒田ら<sup>6)</sup>、Aso ら<sup>7)</sup>のそれぞれ2例の治験報告がみられるが、筆者とはほぼ同様の成績であった。

### ま と め

未治療前立腺癌4例、既治療前立腺癌7例に対し peplomycin 200 mg を目標として治療を行なった。

Ac-P、尿道膀胱X線像、直腸内触診所見、生検像など主として他覚的改善から判定した場合、peplomycin 100 mg では効果は認められず、165~200 mg 投与例に効果が発現し、200 mg は1つの投与目標として有意義と考えられた。一方高齢者が多かったためか貧血の進行、anorexia のための不幸な転帰をとったものが2例あり、症例の選択の重要性が示唆された。制癌効果は本剤単独投与では不十分で、他の治療法と併用すべき薬剤で、今後の検討が必要と考えられた。

### 文 献

- 1) Yagoda A: Non-hormonal cytotoxic agents in the treatment of prostatic carcinoma. *Cancer* 32: 1131~1140, 1973

- 2) Salvik M, Carter SK: Single agents in prostatic cancer, a quick review. Prepared for National Prostatic Cancer Project. Gerald P Murphy MD, DSc Chairman Grant No.CA-14091-01 National Cancer Institute. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, 1972
- 3) Merrin C: Treatment of advanced carcinoma of the prostate (stage D) with infusion of cis-diamminedichloroplatinum (II NSC 119875): a pilot study. *J Urol* 119: 522~524, 1978
- 4) Matsuda A, Yoshida D, Takahashi K, Yamashita T, Ebihara K, Ekimoto H, Abe F, Hashimoto Y, Umezawa H: "Fundamental studies on a new bleomycin analogue: Pepleomycin", reported at the 12th International Cancer Congress at Buenos Aires in October, 1978
- 5) 山中英寿・小屋 淳・今井強一・中井克幸・喜連秀夫・古作 望・熊坂文成・矢島久徳・志田圭三: 前立腺癌に対するペブレオマイシンの臨床効果の検討. *癌と化学療法* 7: 689~693, 1980
- 6) 黒田昌男・三木恒治・清原久和・宇佐美道之・中村隆幸・古武敏彦・谷口春生: ペブレオマイシンによる前立腺癌の治療. *泌尿紀要* 26: 163~1168, 1980
- 7) Aso Y, Ohta N, Ohmi Y, Suzuki K, Tajima A, Fujita K: Effect of pepleomycin (Bleomycin derivative, NK 631) on prostatic cancer. *Acta Urol Jap* 26: 629~637, 1980

(1981年4月13日迅速掲載受付)